

(54) PRESERVATION OF SOLID CHLORINATING AGENT

- (11) 4-99769 (A) (43) 31.3.1992 (19) JP
 (21) Appl. No. 2-218526 (22) 20.8.1990
 (71) NISSAN CHEM IND LTD (72) MIKIO TSUCHIDA(1)
 (51) Int. Cl.⁵. C07D251/36, B32B27/30//B65D81/00, C01B11/06, C01B11/10

PURPOSE: To effectively preserve a solid chlorinating agent without evolution of decomposition gas for a long period of time by using a multi-layer polymer film having an intermediate layer of ethylene-vinyl alcohol copolymer as a film bag for packaging a solid chlorinating agent.

CONSTITUTION: A multi-layer polymer film having an intermediate layer of ethylene-vinyl alcohol copolymer or polyvinyl alcohol is used as a film bag for packaging a solid chlorinating agent. The multi-layer polymer film used here has excellent oxygen barrier properties, is used as bags or wraps for packaging foods and is readily obtainable. The multi-layer polymer film has an internal and an external layers bonded to an adherent polyolefin resin such as polyethylene, polypropylene or ethylene vinyl acetate. At least one selected from polyolefin such as polyethylene and polyester is used as the internal and external films.

(54) RHODANINE DERIVATIVE

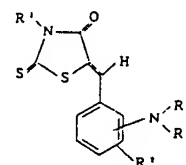
- (11) 4-99770 (A) (43) 31.3.1992 (19) JP
 (21) Appl. No. 2-217068 (22) 20.8.1990
 (71) NISSHIN FLOUR MILLING CO LTD (72) HIROKI KATO(2)
 (51) Int. Cl.⁵. C07D277/36, A61K31/425, A61K31/455, C07D417/12, C12N9/99

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I or salt thereof (R^1 is H, carboxymethyl or lower alkoxy carbonyl methyl; R^2 is H, halogen, lower alkyl or lower alkoxy; R^3 is R^1 , lower alkyl or benzyl; R^4 is lower alkyl, lower alkanoyl, lower alkenoyl or X-Ar (X is carbonyl or sulfonyl; Ar is phenyl, naphthyl, thienyl or pyridyl)).

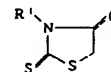
EXAMPLE: 5-{3-[N-methoxycarbonylmethyl-N-(4-methoxybenzene sulfonyl) amino]benzylidene} rhodanine.

USE: Used as an aldose reductase inhibitor. Useful for prevention or remedy of diabetes complication.

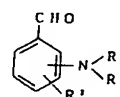
PREPARATION: Rhodanine expressed by formula II or 3-substituted rhodanine is reacted with N-substituted aminobenzaldehyde expressed by formula III preferably in the presence of a solvent and a catalyst at 50-150°C to afford the compound expressed by formula I.



I



II



III

(54) BROWNING INHIBITION OF ASCORBIC ACID

- (11) 4-99771 (A) (43) 31.3.1992 (19) JP
 (21) Appl. No. 2-217895 (22) 19.8.1990
 (71) SAN EI CHEM IND LTD (72) TAKEO INOUE(1)
 (51) Int. Cl.⁵. C07D307/62, A61K31/375, A61K47/26

PURPOSE: To inhibit browning of ascorbic acid by mixing flavonoid glycoside to ascorbic acid (derivative).

CONSTITUTION: Drug, cosmetic or food, etc., in which ascorbic acid or a derivative of said compound is used is mixed with flavonoid glycoside in a same or less amount as ascorbic acid. As the flavonoid glycoside, a species or a mixture of two or more species of rutin, quercitrin, isoquercetin, pertatoside and hyperoside, or a glycoside readily soluble in water obtained by affecting enzyme having galactose residue-transition action and/or enzyme having glucose residue-transition action to a species of said compounds or a mixture of two or more species of said compounds in the presence of lactose or galactooligosaccharide and/or starch, is used.

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-99770

⑬ Int. Cl.⁸

C 07 D 277/36
A 61 K 31/425

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成4年(1992)3月31日

9164-4C

AAP
ABL
ACV
ADP
AED

7475-4C
7252-4C
9051-4C

31/455
C 07 D 417/12
C 12 N 9/99

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全16頁)

⑮ 発明の名称 ロダニン誘導体

⑯ 特 願 平2-217068

⑰ 出 願 平2(1990)8月20日

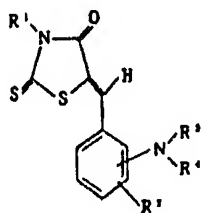
⑱ 発 明 者 加 藤 浩 樹 埼玉県川越市砂新田80番地8
⑱ 発 明 者 末 田 憲 義 埼玉県入間郡鶴ヶ島町1丁目21番5号
⑱ 発 明 者 木 下 宜 祐 埼玉県上福岡市築地3丁目3番6号 シテイハイツ305号
⑲ 出 願 人 日清製粉株式会社 東京都中央区日本橋小網町19番12号
⑳ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名

明 細 書

1. 発明の名称 ロダニン誘導体

2. 特許請求の範囲

1) 一般式(1)



(1)

(式中、R¹は水素原子、カルボキシメチル基または低級アルコキシカルボニルメチル基であり、R²は水素原子、ハロゲン原子、低級ア

置換された低級アルカノイル基もしくは低級アルケノイル基、または基-X-Ar(基中、Xはカルボニル基またはスルホニル基であり、Arはフェニル基、ナフチル基、チエニル基およびピリジル基のいずれかから選ばれるアリール基であり、このうちフェニル基はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基によって置換されていてもよい)であり、ただし、R³が水素原子または低級アルキル基である場合、R⁴は低級アルキル基以外のものである)

剤。

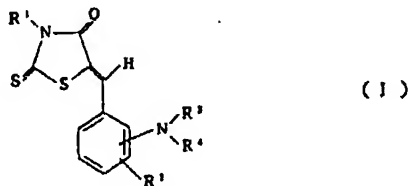
3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、新規なロダニン誘導体およびこのロダニン誘導体を有効成分とするアルドースレダクターゼ阻害剤に関する。

(従来技術)

アルドースレダクターゼ(以下、「AR」と略記)は生体内でグルコース、ガラクトース等のアルドースをソルビトール、ガラクトitol等のポリオールに還元する酵素であり、この酵素の働きにより生じたソルビトールやガラクトitolが糖尿病患者およびガラクトース血症患者の水晶体、末梢神経、腎臓等に蓄積され、その結果糖尿病の合併症例えば網膜症、白内障、神経障害、腎障害が起ることが知られている。したがって、ARの働きを阻害することにより、上述の糖尿病の合併症を予防または治療すること



〔式中、R¹は水素原子、カルボキシメチル基または低級アルコキシカルボニルメチル基であり、R²は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、R³は水素原子、低級アルキル基、ベンジル基、カルボキシメチル基または低級アルコキシカルボニルメチル基であり、R⁴は低級アルキル基、低級アルカノイル基、カルボキシ基もしくは低級アルコキシカルボニル基によって置換された低級アルカノイル基または低級アルケノイル基、または基-X-Ar(式中、Xはカルボニル基またはスルホニル基であり、Arはフェニル基、ナフチル基、チエニル基およびピリジル基のいずれかから選ば

が可能である。

ロダニン誘導体がAR阻害作用をすることは、例えば特公昭63-24974号公報、特開昭61-56175号公報、特開昭64-52765号公報などに開示されている。

しかしながら、これらの公報に開示されている化合物は本明細書中に記載の一般式(I)における符号R¹が炭素数1~4のアルキル基(特公昭63-24974号)であるか低級アシル基(特開昭61-56175号)であるか、あるいはベンゼン環に結合する置換基がアルコキシカルボニロキシ基(特開昭64-52765号)であり、本発明の化合物とは化学構造が相違している。

(発明の内容)

本発明は、下記の一般式(I)

れるアリール基であり、このうちフェニル基はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基によって置換されていてもよい)であり、ただし、R²が水素原子または低級アルキル基である場合、R⁴は低級アルキル基以外のものである〕

で示されるロダニン誘導体またはその薬学的に許容されることができる無毒性の塩に関する。

本発明のロダニン誘導体はロダニン環の5位の置換基に二重結合を有するので、シス、トランス異性体が存在するが、各異性体およびこれらの混合も当然に本発明の化合物の範囲に含まれる。

さらに、本発明は一般式(I)で示されるロダニン誘導体またはその薬学的に許容されることができる無毒性の塩を有効成分とするアルド-

前記一般式(1)でいう「低級」とは炭素数4以下のものを意味し、一般式(1)に含まれる基の主なものについて説明すると以下の通りである。

R^1 が低級アルコキシカルボニルメチル基である場合、カルボキシメチル基をエステル化してメチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、または*i*-ブチルエステルとしたものを挙げることができる。

R^2 がハロゲン原子である場合、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子である。 R^2 が低級アルキル基である場合、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチルなどの直鎖または分岐鎖のアルキル基を挙げるができる。また、 R^2 が低級アルコキシ基である場合、低級アルコキシ基におけるアルキル基部分は上記した低級アルキル基の場合と同様のものを挙げる事が

できる。

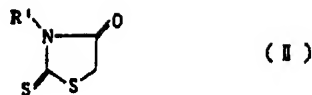
R^3 が低級アルキル基である場合、 R^3 が低級アルキル基である場合と同様のものを挙げる事ができ、 R^3 が低級アルコキシカルボニルメチル基である場合、 R^3 が低級アルコキシカルボニルメチル基である場合と同様のものを挙げる事ができる。

R^4 が低級アルキル基である場合は上述した R^1 のアルキル基が挙げられる。 R^4 がカルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基によって置換されていてもよい低級アルカノイル基または低級アルケノイル基である場合、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどのアルカノイル基、アクリロイル、クロトニルなどのアルケノイル基、 $-CO(CH_2)_nCOOH$ (*n*は1~4の整数)で示されるカルボキシ置換アルカノイル基、シス、トランス、これらの混合物を含む $-COCH=CHCOOH$ などのカルボキシ置換アルケノ

イル基、さらに、カルボキシ基が置換した低級アルカノイル基および低級アルケノイル基のメチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチルの各エステルを挙げる事ができる。また、基-X-*Ar*におけるアリール基としては、フェニル基の他に、 α -ナフチル基、 β -ナフチル基、2-チエニル基、2-ピリジル基、4-ピリジル基などが挙げられ、フェニル基に置換するハロゲン原子、低級アルキル基、低級ア

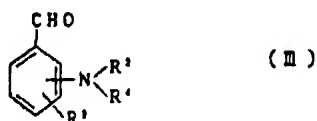
3-, 4-ブチロキシベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイル、2-テニル、2-, 3-, 4-ニコチニルなどのアリールカルボニル基や、ベンゼンスルホニル、2-, 3-, 4-フルオロベンゼンスルホニル、2-, 3-, 4-クロロベンゼンスルホニル、2-, 3-, 4-ヨードベンゼンスルホニル、2-, 3-, 4-トリルスルホニル、2-, 3-, 4-エチルベンゼンスルホニル、2-, 3-, 4-ブチル

一般式(Ⅱ)



(式中、R¹は前記と同じ)

で示されるロダニンまたは3-置換ロダニンと、
一般式(Ⅲ)



(式中、R²、R³およびR¹は前記と同じ)

で示されるN-置換アミノベンズアルデヒドとを反応させることによって製造することができる。

上記反応において、一般式(Ⅱ)で示されるロダニンまたは3-置換ロダニン1モルに対して一般式(Ⅲ)で示されるN-置換アミノベンズアルデヒドを0.5~1.0モルの割合で使用すること

けられる。これらの溶媒はそれぞれ単独でまたは2種以上を混合して使用することができる。

上記反応は任意の温度で行うことができるが、加温下に行うことが好ましく、使用する溶媒にもよるが一般に50~150℃の温度で行なわれる。そして反応温度のより制御の容易な温度として溶媒の沸点付近の温度での反応が好ましい。

また、この反応を促進するために触媒を添加することが好ましい。触媒の例としては、アンモニア；ピペリジン、ジエチルアミン等の第二級アミン；酢酸アンモニウム、酢酸ナトリウム等の有機酸塩が挙げられる。これらの触媒は単

ができるが、通常は両者を等モル量で使用する。あるいはロダニンまたは3-置換ロダニンに対してN-置換アミノベンズアルデヒドをやや過剰量、例えば1.1~1.5モルの割合で使用することが好ましい。

上記反応は無溶媒で行うこともできるが、有機溶媒中で行うことが好ましい。有機溶媒の例としてはn-ヘキサン、リグロイン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素、メタノール、エタノール、i-プロパノールなどの低級アルコール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル、エチレンジクロライド、クロロホルム、トリクロロエチレン、四塩化炭素などの塩素化炭化水素、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなどの非プロトン性極性溶媒、ギ酸、酢酸などのプロトン性極性溶媒が挙

げられる。反応は使用する反応体の反応性により、また反応温度などの条件により異なるが1~12時間で完結する。

このようにして得られた反応混合物から目的とする生成物の分離および精製は、この技術分野における通常の手段で行うことができる。例えば、反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルなどの目的生成物を溶解する溶剤で抽出し、引き続き抽出溶液を濃縮して析出する結晶を再結晶法やクロマトグラフィー法などの慣用の手段により目的とする生成物を精製することができる。

合は、公知の加水分解反応により、 R^1 および R^2 の少なくとも一方がカルボキシメチル基であるかあるいは R^4 がカルボキシル基置換の低級アルカノイル基、低級アルケノイル基、フェニル基またはナフチル基である一般式(1)(式中、 R^1 、 R^2 は前記と同じであるかあるいは R^1 、 R^2 、 R^3 は前記と同じ)で示される化合物を製造することができる。また、一般式(1)において、 R^1 および R^2 の少なくとも一方がカルボキシメチル基であるかあるいは R^4 がカルボキシル基置換の低級アルカノイル基、低級アルケノイル基、フェニル基またはナフチル基である場合は、公知のエステル化反応により、 R^1 および R^2 の少なくとも一方が低級アルコキシカルボニルメチル基であるかあるいは R^4 が低級アルコキシカルボニル基置換の低級アルカノイル基、低級アルケノイル基、フェニル基またはナフチル基である一般式(1)(式中、 R^1 、 R^2 は前記と同じであるか

ラフィー法などの常法により精製する。

また、上記したエステル反応は公知の種々の方法を採用することができる。例えば、一般式(1)(式中、 R^1 、 R^2 は少なくとも一方がカルボキシメチル基であり、 R^3 、 R^4 は前記と同じであるかあるいは R^1 、 R^2 、 R^3 は前記と同じであり、 R^4 はカルボキシル基置換の低級アルカノイル基、低級アルケノイル基、フェニル基またはナフチル基である)で示されるカルボキシル基含有のログニン誘導体と、該ログニン誘導体に対して理論量またはやや過剰のハロゲン化低級アルキルまたはジ低級アルキル硫酸とを非プロトン性有機極性溶媒中で、炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下に0℃～40℃で1～10時間反応させる。そして、目的とするエステル生成物の分離および精製は、反応混合物に水またはエーテルあるいはそれらの混合を

あるいは R^1 、 R^2 、 R^3 は前記と同じ)で示される化合物を製造することができる。

上記した加水分解反応は、ログニン環およびベンゼン環に結合するアミノ基のN-置換体が加水分解を受けないような反応条件下であればよい。好ましくは一般式(1)(式中、 R^1 、 R^2 は少なくとも一方がカルボキシメチル基のエステルであり、 R^3 、 R^4 は前記と同じであるかあるいは R^1 、 R^2 、 R^3 は前記と同じであり R^4 はカルボキシル基置換の低級アルカノイル基、低級アルケノイル基、フェニル基またはナフチル基のエステルである)で示されるログニン誘導体のカルボン酸エステルを水性アルコール溶液中で、水酸化ナトリウムのような塩基の存在下に室温付近ないし60℃で20分～4時間反応させる。そして、目的とする生成物の分離および精製は、反応混合物に酸もしくは有機酸を添加してまたは塩析により析出する結晶を再結晶法やクロマトグ

ラマトグラフィー法などの常法により精製する。

さらに、本発明の一般式(1)で示される化合物は必要に応じて無機または有機塩基を使用してその薬学的に許容されることができる無毒性の塩に換えることができる。塩基の例としては、アルカリ金属(ナトリウム、カリウム等)もしくはアルカリ土類金属(マグネシウム、カルシウム等)の水酸化物または炭酸塩；水酸化アルミニウム；アンモニア、炭酸アンモニウム；メチルアミン、エチルアミン等の第一級アミン、ジエチルアミン、モルホリンの第二級アミン、トリエチルアミン、ピリジンの第三級アミンなどがある。

本発明の一般式(1)で示されるログニン誘導体はアルドースを対応するポリオールに還元するARを阻害する活性を有することにより糖尿病

上昇を抑制する。したがって、本発明の化合物(1)およびその塩類は糖尿病の合併症例えば網膜症、白内障、神経障害、腎障害の予防や治療に有用である。

本発明の化合物のAR阻害作用は、例えば実験室の実験ではラットの水晶体から得たARを用いてJ. Biol. Chem., 240, 877~882(1965)記載の方法の改変方法(Biochemical Pharmacology, 25, 2505~2513(1976))に従って実験したところ、 10^{-8} モル濃度でARを有意に阻害した。

さらに、本発明は一般式(1)で示されるロダニン誘導体またはこれらの薬学的に許容されることができる無毒性の塩を有効成分として含有し、製薬上適当な担体あるいは剤皮からなる医薬組成物を提供する。これらの医薬組成物は当業者によく知られた方法により固体製剤、半固体製剤または液体製剤に調製することができる。製剤の例としては錠剤、カプセル剤、トローチ

剤、シロップ剤、顆粒剤、散剤、注射剤、懸濁剤、吸入剤等がある。また他の薬剤とともに二重錠、多重錠とすることができる。さらに錠剤は、必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、腸溶錠、フィルムコート錠とすることもできる。これらの製剤は経口または注射液として投与される。

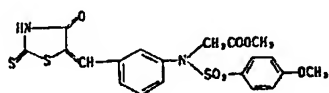
これらの製剤の有効成分の量は製剤の0.1~100重量%であり、適当には経口投与のための製剤の場合には1~50重量%であり、そして注射用製剤の場合には0.1~10重量%である。

本発明の製薬組成物の投与方法および投与量にはとくに制限はなく、各種製剤形態、投与経路、患者の年齢、性別、疾患の程度などにより適宜選択されるが、有効成分の1日当りの投与量は0.01~1000mgである。

以下の実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、これらに限定されるものではない。

実施例 1

5 - [3 - [N - メトキシカルボニルメチル - N - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) アミノ] ベンジリデン] ロダニン



ロダニン1.45g (11ミリモル)、N - (3 - ホルミルフェニル) - N - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) アミノ酢酸メチルエステル4.40g (12ミリモル)、酢酸アンモニウム0.93g (12ミリモル) およびトルエン20mlからなる混合物を2時間加熱還流する。反応混合物を冷却した後、これに水100mlを加え、酢酸エチルで抽出(100ml×3)する。酢酸エチル層を水で2回、さらに飽和食塩水で1回洗浄する。酢酸エチル層を乾燥した後、減圧下に濃縮して黄色の結晶を得た。この結晶をジクロロメタンから再結晶

すると、5 - [3 - [N - メトキシカルボニルメチル - N - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) アミノ] ベンジリデン] ロダニンが4.36g (収率75.4%) 得られた。

異なるN-置換アミノベンズアルデヒドを使用し、実施例1と同様に反応、処理して、表1に掲載の実施例2~29に示す化合物を得た。これらの化合物の物性も表2にまとめて示す。

表1中の実施例1~25では、一般式(1)において、 $R^1 = H$ 、 $R^2 = CH_2COOCH_3$ である。ただし、*印を付した実施例16、20では $R^2 = CH_2COOEt$ である。

表1中の実施例26~28では、一般式(1)において、 $R^1 = H$ 、 $R^2 = H$ である。

表1中の実施例29では、一般式(1)において、 $R^1 = H$ 、 $R^2 =$ ベンジル基である。

なお、以下の表中の「位置」とは上記各式における窒素原子の置換位置を意味する。

表 2

性 状	融点(°C)	IR _{max} cm ⁻¹ (KBr)	¹ H-NMR δ (ppm)
黄色結晶	191	3070, 1745, 1703, 1605, 1360, 1163	(CDCl ₃): 3.73(3H, s), 3.85(3H, s), 4.45(2H, s), 6.90-7.70(8H, m), 9.54(1H, br s)
"	190	3040, 1750, 1697, 1605, 1360, 1227	(DMSO-d ₆): 3.61(3H, s), 4.50(2H, br s), 7.03(1H, d), 7.37-7.73(8H, m), 8.00(1H, s), 13.84(1H, br s)
赤色結晶	198	3040, 1743, 1690, 1602, 1404, 1213, 1192, 1158	(DMSO-d ₆): 2.40(3H, s), 3.64(3H, s), 4.50(2H, br s), 7.10-7.58(8H, m), 7.90(1H, s), 13.80(1H, br s)
黄褐色結晶	195	3040, 1741, 1697, 1600, 1433, 1215, 1193, 1157	(DMSO-d ₆): 3.64(3H, s), 3.85(3H, s), 4.47(2H, br s), 7.00-7.58(8H, m), 7.97(1H, s), 13.80(1H, br s)
黄色結晶	238 -240	3140, 1758, 1734, 1598, 1446, 1147	(DMSO-d ₆): 2.32(3H, s), 3.60(3H, s), 3.85(3H, s), 4.40(2H, br s), 7.05-7.65(8H, m), 13.80(1H, br s)
"	227	3025, 1752, 1730, 1637, 1602, 1438, 1180	(DMSO-d ₆): 1.77(3H, s), 2.30(3H, s), 3.70(3H, s), 3.90(1H, d, J=8Hz), 4.68(1H, d, J=8Hz), 7.46-7.65 (4H, m), 13.80(1H, br s)
橙色結晶	148	3010, 1735, 1498, 1441, 1220, 1189	(CDCl ₃): 1.98(3H, s), 3.78(3H, s), 3.95(3H, s), 4.40(2H, s), 6.98(1H, d), 7.42-7.50(2H, m), 7.95 (1H, s), 10.25(1H, br s)
黄色結晶	195 -196	3225, 1728, 1599, 1422, 1352, 1230, 1176	(DMSO-d ₆): 2.40(3H, s), 3.63(3H, s), 4.60(2H, s), 7.35-7.62(8H, m), 13.85(1H, br s)
"	190 -191	3450, 1737, 1712, 1595, 1356, 1322, 1196, 1168	(DMSO-d ₆): 3.66(3H, s), 4.63(2H, s), 7.34-7.72 (8H, m), 13.80(1H, br s)
"	185 -186	3440, 1738, 1710, 1420, 1350, 1225, 1178	(DMSO-d ₆): 3.67(3H, s), 4.68(2H, s), 7.35-8.42(12H, m), 13.70(1H, br s)
"	203 -204	3200, 1747, 1730, 1440, 1370, 1213, 1176	(DMSO-d ₆): 3.67(3H, s), 4.10-4.80(2H, br s), 7.55-7.78(8H, m), 13.90(1H, br s)

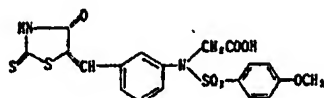
実施例	性 状	融点(°C)	$\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr)	$^1\text{H-NMR } \delta \text{ (ppm)}$
12	"	212 -213	3225, 1758, 1737, 1436, 1365, 1217, 1190	(DMSO- d_6): 3.68(3H, s), 4.40-4.90(2H, br) 7.30-7.85(8H, m), 13.80(1H, br)
13	黄色結晶	223 -224	3200, 1747, 1715, 1445, 1369, 1226, 1193, 1176	(DMSO- d_6): 2.45(3H, s), 3.63(3H, s), 4.48(2H, br), 7.37-7.70(8H, m), 13.85(1H, br)
14	"	190	2860, 1750, 1709, 1585, 1493, 1348 1240, 1164	(DMSO- d_6): 3.64(3H, s), 3.85(3H, s), 3.90(3H, s), 4.50(2H, s), 7.05-7.75(8H, m), 13.78(1H, br)
15	無定形固体	-	3450, 1730, 1595, 1500, 1435, 1350, 1160, 1095, 560	(CDCl $_3$): 1.24(3H, t), 3.86(3H, s), 4.18(3H, q), 4.45(2H, s), 6.92(2H, d), 7.25-7.45(4H, s), 7.57(1H, s), 7.65(2H, d), 9.49(1H, brs)
16	黄色固体	175.2	3460, 1738, 1692, 1515, 1237, 1185, 1017, 682, 655	(CDCl $_3$): 1.29(3H, t), 2.00(3H, s), 4.21(2H, q), 4.40(2H, s), 7.45-7.58(1H, s), 7.65(1H, s), 10.15(1H, brs)
17	黄色結晶	205	3430, 3030, 1750, 1738, 1640, 1610, 1435, 1220, 1185	(CDCl $_3$): 1.90(3H, s), 3.62(1H, d, J=20Hz), 3.68(3H, s), 5.10(1H, d, J=20Hz), 7.34-7.39(4H, s)
18	"	192.5	3440, 1745, 1690, 1430, 1353, 1210, 1190, 1162, 585	(CDCl $_3$): 3.72(3H, s), 3.90(3H, s), 4.45(2H, brs), 6.97(2H, d), 7.38(1H, dd), 7.49(1H, d), 7.55(1H, s), 7.69(2H, d), 7.72(1H, s)
19	"	189	3440, 3220, 1725, 1602, 1438, 1357, 1215, 1155, 565	(CDCl $_3$): 3.74(3H, s), 3.89(3H, s), 4.45(2H, s), 6.98(2H, d), 7.35(1H, dd), 7.45(1H, d), 7.65(1H, d), 7.87(1H, s)
20	"	204.8	3460, 3120, 1755, 1717, 1553, 1600, 1445, 1200, 680	(CDCl $_3$): 0.87(3H, t), 1.27(3H, t), 2.57-2.69(2H, s), 3.18(2H, t), 4.22(2H, d), 4.38(2H, s), 7.46(2H, d), 7.54(2H, d), 7.76(1H, s)
21	"	108.5	3460, 1755, 1720, 1645, 1600, 1520, 1195, 1005, 690	(CDCl $_3$): 3.81(3H, s), 4.67(2H, s), 7.21(2H, d), 7.37(2H, d), 7.35(1H, d), 7.47(1H, s), 7.96(1H, d), 8.40(1H, d), 8.68(1H, dd)
22	"	250.7	3110, 1765, 1722, 1600, 1438, 1240, 1200, 1190, 740	(DMSO- d_6): 3.69(3H, s), 4.56(2H, s), 6.78(1H, dd), 6.90(1H, s), 7.50(2H, d), 7.60-7.70(4H, m), 13.70(1H, brs)

実施例	性 状	融点(°C)	$\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr)	$^1\text{H-NMR } \delta \text{ (ppm)}$
23	"	257 (dec)	3400, 3000, 1710, 1685, 1550, 1505, 1200, 1170, 655	(DMSO- d_6): 3.10(3H, s), 3.67(3H, s), 4.33(2H, s), 6.82(2H, d), 7.41(2H, d), 13.45(1H, brs)
24	"	143.5	3435, 1765, 1698, 1660, 1600, 1515, 1220, 1205, 785	(CDCl $_3$): 3.86(3H, s), 4.73(2H, s), 7.15-7.83(11H, m), 8.24(1H, d), 9.23(1H, brs)
25	黄色結晶	100	3450, 1755, 1718, 1643, 1597, 1517, 1363, 1185, 1000	(CDCl $_3$): 3.70(3H, s), 4.65(2H, s), 7.18-7.38(9H, m), 7.53(1H, s), 9.82(1H, brs)
26	黄赤色結晶	192	3350, 3085, 1688, 1582, 1515, 1240 1200, 1176, 690	(DMSO- d_6): 1.20(3H, t), 4.15(2H, q), 6.37(1H, d, J=16Hz), 6.57(1H, d, J=16Hz), 7.55(2H, d), 7.80(2H, d), 10.60(1H, s), 13.60(1H, brs)
27	橙色結晶	256	3355, 3070, 1715, 1580, 1515, 1330, 1185, 693, 527	(DMSO- d_6): 1.18(3H, t), 2.62(4H, m), 4.07(2H, q), 7.52(2H, d), 7.75(2H, d), 10.29(1H, s), 13.65(1H, brs)
28	黄色結晶	276.5	3360, 1695, 1580, 1520, 1295, 1184, 840, 730, 680	(DMSO- d_6): 3.90(3H, s), 7.59(2H, d), 7.60(1H, s), 7.98(2H, d), 8.10(4H, s), 10.67(1H, s), 13.65(1H, brs)
29	"	194 -195	3430, 1700, 1595, 1180, 1168,	(DMSO- d_6): 4.84(2H, s), 7.20-7.70(14H, m), 13.78(1H, br)

特開平4-99770(9)

実施例 30

5-[3-(N-カルボキシメチル-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)ベンジリデン]ロダニン



実施例1で得られた5-[3-(N-メトキシカルボニルメチル-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)ベンジリデン]ロダニン1.0g(2ミリモル)、水5ml、メタノール5mlおよび5%水酸化ナトリウム溶液1mlからなる混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に10%塩酸を加えて析出する結晶を濾別し、メタノールで洗浄すると、5-[3-(N-カルボキシメチル-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)ベンジリデン]ロダニンが0.97g(収率99%)得られた。

実施例2~25で得られたアミノ酢酸エステル類および実施例26~28で得られた一般式(I)中の基R¹に含まれるエステル基を実施例30と同様に加水分解して、表3に掲載の実施例31~57に示す化合物を得た。これらの化合物の物性も表4にまとめて示す。

表3中の実施例30~54では、一般式(I)において、R¹=H、R²=CH₂COOHである。

表3中の実施例55~57では、実施例26~28と同じく、一般式(I)において、R¹=H、R²=Hである。

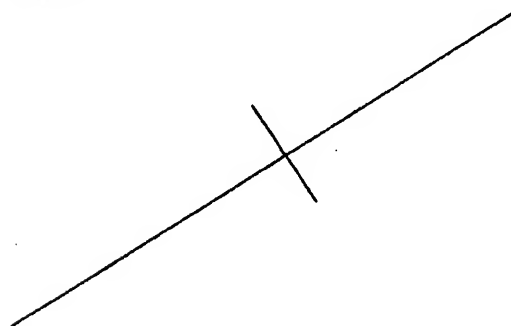


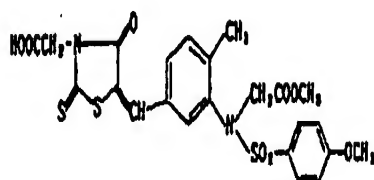
表 3

実施例	R ²	位置	R ¹	収率(%)
30	H	3	-SO ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃	99.0
31	"	2	-SO ₂ -C ₆ H ₄	73.3
32	"	"	-SO ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃	86.2
33	"	"	-SO ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃	90.7
34	4-CH ₃	"	"	98.9
35	"	3	-COCH ₃	99.5
36	2-OCH ₃	5	"	66.8
37	H	4	-SO ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃	77.3
38	"	"	-SO ₂ -C ₆ H ₄ -C≡C-	89.0
39	"	"	-SO ₂ -C ₆ H ₄ -C≡C-	81.6
40	4-C≡C-	3	-SO ₂ -C ₆ H ₄ -C≡C-	93.2
41	"	"	-SO ₂ -C ₆ H ₄ -F	99.6
42	"	"	-SO ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃	92.9
43	2-OCH ₃	5	-SO ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃	96.0
44	H	4	"	89.7
45	4-C≡C-	3	-COCH ₃	85.7

実施例	R ²	位置	R ¹	収率(%)
46	4-C≡C-	3	-SO ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃	89.1
47	2-C≡C-	5	"	97.3
48	H	4	-COCH ₂ CH ₂ CH ₃	70.0
49	"	"	-CO-C ₆ H ₄ -C≡C-	75.8
50	"	"	-CO-C ₆ H ₄ -C≡C-	97.0
51	"	"	-COCH ₃	77.9
52	"	"	-CH ₃	92.9
53	"	"	-CO-C ₆ H ₄ -C≡C-	97.0
54	"	"	-CO-C ₆ H ₄ -C≡C-	67.3
55	"	"	-COCH=CHCOOH-cis	85.6
56	"	"	-COCH ₂ CH ₂ COOH	97.9
57	"	"	-CO-C ₆ H ₄ -COOH	88.8

実施例 58

3-カルボキシメチル-5-(3-[N-メトキシカルボニルメチル-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-4-メチルベンジリデン)ログニン



ログニン-3-酢酸1.0g(5.3ミリモル)、
N-(2-メチル-5-ホルミルフェニル)-
N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)ア
ミノ酢酸メチルエステル2.0g(5.3ミリモル)、
酢酸ナトリウム1.0g(12.2ミリモル)および酢
酸20mlからなる混合物を4時間加熱還流する。
反応混合物を冷却した後、酢酸を減圧留去し、
次いでクロロホルム50mlを加えて水で3回、飽
和食塩水で1回洗浄する。クロロホルム層を乾

燥した後、減圧濃縮して黄色の結晶を得た。こ
の結晶をメタノールから再結晶すると、3-カ
ルボキシメチル-5-(3-[N-メトキシカル
ボニルメチル-N-(4-メトキシベンゼン
スルホニル)アミノ]-4-メチルベンジリデ
ン)ログニンが2.2g(収率75.5)得られた。

異なるN-置換アミノベンズアルデヒドを使
用し、実施例58と同様に反応、処理し、表5に
掲載の実施例59~82に示す化合物を得た。これ
らの化合物の物性も表6にまとめて示す。

表5中の実施例58~76では、一般式(1)にお
いて、 $R^1 = CH_2COOH$ 、 $R^2 = CH_2COOCH_3$ である。た
だし、*印を付した実施例73では $R^2 = CH_2COOEt$
である。

表5中の実施例77~80では、一般式(1)にお
いて、 $R^1 = CH_2COOH$ 、 $R^2 = H$ である。

表5中の実施例81、82では、一般式(1)にお
いて、 $R^1 = CH_2COOH$ であり、実施例81では $R^2 =$

表 6

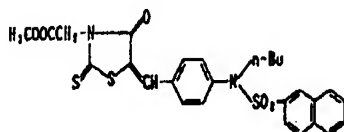
実施例	性状	融点(°C)	$\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr)	$^1\text{H-NMR } \delta \text{ (ppm)}$
58	黄色結晶	154 -156	3420, 2976, 1755, 1730, 1596, 1500, 1355, 1202, 1155 (1H, br)	(DMSO-d ₆): 2.33(3H, s), 3.63(3H, s), 3.85(3H, s), 4.40(2H, s), 4.73(2H, s), 7.04-7.73(8H, m), 13.30 (1H, br)
59	"	215	3430, 1718, 1327, 1204	(DMSO-d ₆): 1.77(3H, s), 2.31(3H, s), 3.69(3H, s), 3.93(1H, d), 4.57(2H, s), 4.65(1H, d), 7.48-7.78 (8H, s)
60	"	168	3425, 2945, 1735, 1597, 1340, 1268, 1189, 1159, 563 (1H, s)	(DMSO-d ₆): 3.67(3H, s), 3.84(3H, s), 3.92(3H, s), 4.50(2H, s), 4.70(2H, s), 7.03-7.66(7H, m), 7.88 (1H, s)
61	橙色結晶	196	3425, 2950, 1754, 1720, 1597, 1497, 1318, 1209, 1194	(DMSO-d ₆): 1.80(3H, s), 3.69(3H, s), 3.99(3H, s), 4.34(2H, s), 4.74(2H, s), 7.21(1H, d), 7.50(1H, s), 7.51(1H, d), 7.95(1H, s)
62	黄色結晶	174 -175	3430, 1755, 1716, 1602, 1358, 1337, 1207, 1170, 590	(DMSO-d ₆): 2.40(3H, s), 3.65(3H, s), 4.84(2H, s), 4.74(2H, s), 7.35-7.65(8H, m), 7.85(1H, s)
63	黄色針状結晶	170 -171	3420, 3240, 1720, 1420, 1353, 1230, 1177, 878, 570	(DMSO-d ₆): 3.67(3H, s), 4.65(2H, s), 4.75(2H, s), 7.37-7.74(8H, m), 7.85(1H, s)
64	黄色結晶	160 -161	3450, 1742, 1715, 1598, 1350, 1327, 1200	(DMSO-d ₆): 3.65(3H, s), 4.70(2H, s), 4.75(2H, s), 7.38-8.45(12H, m)
65	"	139 -140	3440, 2950, 1758, 1730, 1358, 1205, 1167, 562	(DMSO-d ₆): 3.65(3H, s), 4.23(2H, br), 4.75(2H, s), 7.58-7.85(8H, m)
66	"	133 -134	3450, 1751, 1727, 1598, 1338, 1215, 843, 554	(DMSO-d ₆): 3.67(3H, s), 4.25(2H, br), 4.75(2H, s), 7.57-7.85(8H, m)
67	"	184 -185	3450, 1750, 1727, 1354, 1338, 1200, 1163, 550	(DMSO-d ₆): 2.42(3H, s), 3.63(3H, s), 4.45(2H, br), 4.67(2H, s), 7.35-7.80(8H, m)
68	"	194	1755, 1715, 1600, 1360, 1335, 1260, 1205, 1170, 590	(DMSO-d ₆): 3.73(3H, s), 3.85(3H, s), 4.46(2H, s), 4.90(2H, s), 6.93(2H, d), 7.32(2H, d), 7.44(2H, d), 7.63(2H, d), 7.71(1H, s)
69	"	231.5	3290, 1735, 1648, 1610, 1372, 1330, 1215, 1020, 750	(DMSO-d ₆): 1.80(3H, s), 3.70(3H, s), 3.94(1H, d, J=40Hz), 4.62(1H, d, J=40Hz), 4.75(2H, s), 7.77- 7.89(4H, m)

実施例	R ¹	位置	R ²	収率(%)
74	H	4		60.8
75	"	"		68.4
76	"	"		36.7
77	"	"		43.0
78	"	"		36.9
79	"	"		29.0
80	"	"		96.8
81	"	"		66.0
82	"	"		64.3

実施例	性 状	融点(°C)	ν_{\max} cm ⁻¹ (IR)	¹ H-NMR δ (ppm)
70	黄色結晶	125	3430, 2945, 1748, 1725, 1350, 1340, 1200, 1155, 835	(CDCl ₃) : 3.72(3H, s), 3.88(3H, s), 4.45(2H, br s), 4.92(2H, s), 6.95(2H, d), 7.41(1H, dd), 7.51(1H, d), 7.67(1H, s), 7.70(2H, d), 7.73(1H, d)
71	"	105	3435, 1740, 1730, 1600, 1350, 1327, 1215, 1163, 837	(CDCl ₃ , /CD ₃ COO-9/1) : 3.74(3H, s), 3.84(3H, s), 4.45(2H, s), 4.75(2H, s), 6.99(2H, d), 7.33(1H, dd), 7.40(1H, d), 7.48(1H, d), 7.66(2H, d), 7.95(1H, s)
72	"	247.5	3430, 1750, 1718, 1596, 1335, 1205	(CDCl ₃ , + CD ₃ COO) : 3.81(3H, s), 4.67(2H, s), 4.84(2H, s), 7.20-7.41(9H, m), 7.67(1H, s)
73	"	99	3460, 1722, 1598, 1330, 1215, 1200, 1060	(CDCl ₃) : 0.87(3H, t), 1.28(3H, t), 1.63(2H, m), 2.15(2H, t), 4.20(2H, s), 4.37(2H, s), 4.93(2H, s), 7.46(2H, d), 7.58(2H, d), 7.78(1H, s)
74	"	223.8	3490, 1760, 1725, 1655, 1600, 1332, 1210, 1060	(DMSO-d ₆) : 3.71(3H, s), 4.70(2H, s), 4.73(2H, s), 7.29(1H, d), 7.36(2H, d), 7.58(2H, d), 7.69(1H, d), 7.81(1H, s), 8.45(1H, d), 8.50(1H, d), 13.38 (1H, br s)
75	"	217.7	3450, 1743, 1730, 1600, 1425, 1235, 1203	(DMSO-d ₆) : 3.68(3H, s), 4.67(2H, s), 4.75(2H, s), 6.79(1H, dd), 6.97(1H, s), 7.52(2H, d), 7.68(1H, dd), 7.71(2H, d), 7.90(1H, s)
76	黄色無定形 固体	-	3430, 1750, 1720, 1592, 1510, 1370, 1328, 1203, 780	(CDCl ₃) : 3.85(3H, s), 4.73(2H, s), 4.84(2H, s), 7.17-7.32(6H, m), 7.45-7.65(3H, m), 7.72-7.83 (2H, t), 8.23(1H, d)
77	黄色結晶	300<	3430, 3240, 1690, 1590, 1515, 1340, 1190, 1163, 924	(DMSO-d ₆) : 4.60(2H, s), 7.20-7.87(9H, m)
78	"	300<	3430, 3260, 1700, 1590, 1518, 1342, 1190, 1160, 920	(DMSO-d ₆) : 4.53(2H, s), 7.26-8.50(12H, m)
79	"	290	3410, 1722, 1580, 1520, 1415, 1323, 1202, 1185, 790	(CDCl ₃ , + CD ₃ COO) : 4.83(2H, s), 7.52-7.62 (5H, m), 7.73-7.78(2H, m), 7.88-8.04(4H, m), 8.26-8.34(1H, m)
80	黄色無定形 固体	294	3400, 1718, 1593, 1518, 1323, 1203, 1185, 1057	(DMSO-d ₆) : 4.55(2H, s), 7.50-7.70(5H, m), 7.77(1H, s), 7.96-8.07(4H, m)
81	黄色結晶 (decolor)	280	3440, 1723, 1597, 1383, 1332, 1200, 1170, 758	(DMSO-d ₆) : 4.43(2H, s), 4.85(2H, s), 7.20-7.70 (14H, m)
82	黄色結晶	189 -190	3440, 2940, 1718, 1600, 1335, 1203	(DMSO-d ₆) : 0.85(3H, t), 1.35(4H, m), 3.68(2H, t), 4.75(2H, s), 7.28-8.30(12H, m)

実施例 83

3-メトキシカルボニルメチル-5-(4-(N-n-ブチル-N-β-ナフトレンスルホニルアミノ)ベンジリデン)ロダニン



実施例82で得られた3-カルボキシメチル-

ンジリデン)ロダニンが3.2g(収率80%)得られた。

3-カルボキシメチルロダニン誘導体を実施例83と同様にメチルエステル化して、表7に掲載の実施例84-89に示す化合物を得た。これらの化合物の性も表8にまとめて示す。

表7中の実施例84-88では、一般式(1)において、R¹=R²=CH₃,COOCH₃である。

表7中の実施例89では、一般式(1)において、

表 7

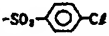
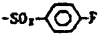
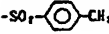


実施例	R ²	位置	R ¹	収率(%)
83	H	4	(前記化学式参照)	80.0
84	4-Cl	3		97.6
85	"	"		93.0
86	"	"		81.0
87	H	4		47.3
88	"	"		71.6
89	"	"	(前記化学式参照)	87.9

表 8

実施例	性状	融点(℃)	IR _{max} cm ⁻¹ (KBr)	¹ H-NMR δ(ppm)
83	黄色結晶	149 -150	3440, 1773, 1714, 1600, 1340, 1200	(CDCl ₃): 0.87(3H, t), 1.30-1.50(4H, m), 3.64(2H, t), 3.80(3H, s), 4.87(2H, s), 7.18-8.18(12H, m)
84	"	122 -123	3450, 1754, 1355, 1335, 1200, 560	(CDCl ₃): 3.75(3H, s), 3.80(3H, s), 4.45(2H, br), 4.88(2H, s), 7.45-7.78(8H, m)
85	"	110 -111	2960, 1753, 1728, 1335, 1200, 844 552	(CDCl ₃): 3.75(3H, s), 3.80(3H, s), 4.40(2H, br), 4.89(2H, s), 7.12-7.82(8H, m)
86	"	190 -191	3450, 1755, 1723, 1335, 1200, 555	(DMSO-d ₆): 2.43(3H, s), 3.64(3H, s), 3.73(3H, s), 4.52(2H, br), 4.88(2H, s), 7.35-7.85(8H, m)
87	"	162.5	3425, 2950, 1755, 1725, 1660, 1600, 1328, 1203	(CDCl ₃): 3.78(3H, s), 3.80(3H, s), 4.65(2H, s), 4.88(2H, s), 7.16-7.40(9H, m), 7.67(1H, s)
88	"	164.5	1755, 1728, 1663, 1600, 1373, 1330, 1205, 1203, 759	(CDCl ₃): 3.78(3H, s), 3.80(3H, s), 4.65(2H, s), 4.87(2H, s), 7.25(2H, d), 7.40(2H, d), 7.67(1H, s), 7.71(1H, d), 8.52-8.57(2H, m)
89	"	199.2	3370, 1757, 1695, 1585, 1530, 1340, 1330, 1210, 710	(CDCl ₃): 3.79(3H, s), 4.88(2H, s), 7.48-7.62(5H, m), 7.75-7.92(5H, m)

本発明の化合物のAR阻害活性を下記の実験方法によって評価した。

實驗方法：

ハイマン (S. Hayman) およびキノシタ (J. H. Kinoshita) により報告され (J. Biol. Chem., 240, 877~882 (1965))、バーマ (S. D. Varma) およびキノシタにより改変された方法 (Biochemical Pharmacology, 25, 2505~2513 (1976)) に従って測定した。

実験方法の詳細：

SD系雄性ラットを断頭屠殺後、水晶体を摘出し、これを冷水中でホモジナイズしたのち遠心分離してその上清を粗アルドースレダクターゼ液として調製した。

別に、30℃において0.4Mの硫酸アンモニウムを含有するpH6.2の0.1Mのリン酸ナトリウム緩衝液を調製し、この溶液に本発明の化合物と、上記の粗アルドースレダクターゼ液とニコチン

する相対活性として阻害率(%)で表わした。

その結果を以下の表9に示す。

表 9 AR阻害作用

实施例	AR阻害率(%) 濃度 10^{-4} M
7	81.4
33	82.9
44	82.1
58	92.9
59	91.7
60	93.2
61	93.2
62	91.0
63	90.0

アミドアデニンジヌクレオチドリソ酸還元型 (NADPH) を溶解させ、30℃において3分間インキュベートし、その後DL-グリセルアルデヒドを加えて反応を開始した。この場合、溶解させる本発明の化合物の濃度は 10^{-4} Mとした。また溶液の全量を1.0mlとしてNADPHが0.16mM、DL-グリセルアルデヒドが10mM、そしてアルドースレダクターゼが0.010~0.016単位の量で含まれるように溶液を調製した。

酵素活性に対する本発明の化合物の阻害効果については上記した濃度の本発明の化合物を含む各 $\times 1.0\text{ml}$ の反応混合物について測定した。

測定は、上記したようにDL-グリセルアルデヒドを加えた後に時間の経過とともにNADPHが酸化されて消失するのを波長が340nmの光を用いる吸光度の測定を追跡することで行った。

このようにして測定した本発明の化合物（実施例の番号で示す）のAR阻害活性を対照値に對

70	92.2
71	94.1
77	88.6

本発明の化合物を有効成分とする薬学的製剤

の具体的な形態を幾つか以下に示す。

製劑例1 錠劑(1錠)

実施例 1 の化合物	10mg
乳 糖	67mg
結晶セルロース	15mg
トウモロコシデンプン	7mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
	100mg

各成分を均一に混合し直打用 末とする。こ

結晶セルロース	50mg	} B
ヒドロキシプロピルセルロース	10mg	
エタノール	90mg	

A の成分を均一に混合した後、B の溶液を加えて練合し、押出造粒法で整粒し、次いで 50℃ の乾燥機で乾燥する。乾燥上がり顆粒を粒度 $297\mu\text{m} \sim 1460\mu\text{m}$ にふるい分けたものを顆粒剤とする。1 分包量を 200mg とする。

製剤例 3 注射液

実施例 1 の化合物	1mg
塩化ナトリウム	10mg
蒸 留 水	適量
全量 1.0ml	

塩化ナトリウムおよび有効成分を蒸留水を加えて溶解し、全量を 1.0ml とする。